·综述·

异柠檬酸脱氢酶基因突变在软骨肉瘤中的研究进展及展望

赵静静[1]，张志红[1]，甄俊平[2*]

【摘要】 人类代谢基因中异柠檬酸脱氢酶（IDH）是较易发生突变的基因。在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）的作用下，突变的 IDH 可与 α－酮戊二酸（α-KG）结合并将其还原为 2- 羟基戊二酸（2-HG），参与肿瘤发生的多种生物过程。IDH 在脑胶质瘤及急性髓系白血病中研究较多，在软骨肉瘤中的研究甚少。软骨肉瘤中存在 IDH 基因高频突变，易出现复发和转移，复发或转移后治疗方案有限，患者预后较差，临床迫切需要寻找新的治疗方案。本文就 IDH 基因突变在软骨肉瘤发生、预后、鉴别诊断及治疗中的作用予以综述，通过进一步阐述 IDH 基因突变在软骨肉瘤发生、发展中的生物学作用，并对强效的 IDH 抑制剂及抗癌药物研发进行展望，为临床治疗方案的制订及预后判断提供参考依据。

【关键词】 软骨肉瘤；异柠檬酸脱氢酶；突变；肿瘤治疗；综述

【中图分类号】 R 738.3　R 345.41　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0284

【引用本文】 赵静静，张志红，甄俊平 . 异柠檬酸脱氢酶基因突变在软骨肉瘤中的研究进展及展望［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0284.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

ZHAO J J，ZHANG Z H，ZHEN J P. Research progress and prospects of isocitrate dehydrogenase gene mutation in chondrosarcoma［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Research Progress and Prospects of Isocitrate Dehydrogenase Gene Mutation in Chondrosarcoma

ZHAO Jingjing[1]，*ZHANG Zhihong*[1]，*ZHEN Junping*[2*]

1.School of Public Health of Shanxi Medical University，Taiyuan 030000，China

2.Department of Imaging，the Second Hospital，Shanxi Medical University，Taiyuan 030000，China

**Corresponding author：ZHEN Junping，Professor/doctoral supervisor；E-mail：harrygin@163.com*

【**Abstract**】 Isocitrate dehydrogenase（IDH）is the more mutation-prone human metabolic gene. In the presence of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（NADPH），mutant IDH can bind to α-ketoglutaric acid（α-KG）and reduce it to 2-hydroxyglutaric acid（2-HG），participating in various biological processes of tumorigenesis. IDH has been widely studied in glioma and acute myeloid leukemia，and rarely in chondrosarcoma. Chondrosarcoma is prone to recurrence and metastasis due to the presence of high-frequency mutations in the IDH gene，and treatment options are limited after recurrence or metastasis，resulting in a poor prognosis for patients and an urgent clinical need to find new treatment options. This article reviews the role of IDH mutations in the development，prognosis，differential diagnosis and treatment of chondrosarcoma，further elaborates the biological role of IDH gene mutation in the occurrence and development of chondrosarcoma，and provides an outlook on the development of powerful IDH inhibitors and anti-cancer drugs，in order to provide a reference for the establishment of therapeutic regimen and prognostic evaluation.

【**Key words**】 Chondrosarcoma；Isocitrate dehydrogenase；Mutation；Tumor treatment；Review

人类在肿瘤基因研究中发现了近 1 000 个肿瘤相关基因，其中绝大多数在机体多种代谢途径中发挥着重要作用。近年来，通过代谢组学发现的肿瘤代谢产物，使肿瘤代谢基因的突变重新回到肿瘤基因组学研究者的视野。异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）是人类肿瘤中较易发生突变的代谢基因，其突变与多种肿瘤的发生、发展有关[1]。软骨肉瘤是临床工作中一种常见的骨肿瘤，在成人恶性骨肿瘤中居首位，其发病原因不明，可能与多种基因突变有关，包括 IDH 基因突变[2]。本文综述了 IDH 基因突变在软骨肉瘤中的研

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82172011）；山西省回国留学人员科研基金（2022-196）

1.030000 山西省太原市，山西医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室

2.030000 山西省太原市，山西医科大学第二医院影像科

*通信作者：甄俊平，教授 / 博士生导师；E-mail:harrygin@163.com

本文数字出版日期：2023-07-12

究进展，重点讨论IDH基因突变在软骨肉瘤发生、预后、鉴别诊断及治疗中的作用，并提出了治疗新见解及未来研究展望，以期为临床软骨肉瘤治疗方案的选择及预后判断提供参考依据。

本文文献检索策略：用计算机检索PubMed、中国知网、万方数据知识服务平台，收集了国内外公开发表的有关IDH基因突变与软骨肉瘤的研究文献。中文检索词：软骨肉瘤、异柠檬酸脱氢酶、肿瘤治疗、研究进展、预后。英文检索词：Chondrosarcoma、IDH、treatment、researchprogress、survival。同时，辅以参考文献追溯查找文献。检索时限：2010年1月—2023年3月。文献纳入标准：（1）有关IDH基因突变与软骨肉瘤的研究；（2）对于研究结果一致的研究，纳入样本量最大且近期发表的高质量研究。文献排除标准：同一研究重复发表以及相同样本的多项研究。

1 IDH基因种类及突变位点

IDH是三羧酸循环的重要限速酶，人类IDH基因家族包括5种不同的IDH，编码3种不同的酶产物，即IDH1、IDH2和IDH3。IDH基因家族多发现IDH1和IDH2基因突变[3]，很少发现IDH3基因突变的存在。IDH1和IDH2基因突变发生在酶活性位点的不同精氨酸残基上，导致一个氨基酸被替换。目前发现IDH1基因突变多发生在第132位点；而IDH2基因突变则主要发生第172位点及第140位点，详见表1。AMARY等[3]在56%的软骨肿瘤患者中发现IDH1和IDH2杂合子突变，且IDH1 R132与IDH2 R172突变的比率为10.6:1。LUGOWSKA等[4]首次在软骨肉瘤患者中发现同时发生的IDH1和IDH2突变及存在IDH2 R140位点突变。研究揭示在软骨肉瘤中，IDH1基因突变以R132C最常见，其次是R132G和R132L；IDH2基因突变以R172S最常见[5]。

表1 IDH1和IDH2基因突变位点
Table 1 Mutation sites in IDH1 and IDH2 genes

突变位点	IDH1 R132	IDH2	
		R172	R140
常见突变形式	R132H（组氨酸）	R172W（色氨酸）	R140L（亮氨酸）
	R132C（半胱氨酸）	R172G（甘氨酸）	R140Q（谷氨酰胺）
	R132S（丝氨酸）	R172S（丝氨酸）	R140W（色氨酸）
	R132G（甘氨酸）		
	R132L（亮氨酸）		
	R132H（异亮氨酸）		

注：IDH=异柠檬酸脱氢酶。

2 IDH基因突变与软骨肉瘤的发生

IDH基因突变是软骨肉瘤发生的一个早期事件。有研究发现在85%的遗传性内生软骨瘤病、80%的非遗传性软骨瘤病（Ollier病、Maffuci综合征）及50%的孤立性内生软骨瘤中存在IDH基因突变；在60%的软骨肉瘤和57%去分化软骨肉瘤中存在IDH基因突变[6]。此外，良性内生软骨瘤病转化为恶性继发性软骨肉瘤的风险在Ollier病患者中为40%，在Maffuci综合征患者中高达53%[7]。通过对IDH基因突变的研究，可能解释肿瘤的发生过程，对软骨肉瘤的总体预后及治疗将会有新的突破。

2.1 IDH与表观遗传　在IDH的作用下，异柠檬酸氧化脱羧生成α-酮戊二酸（α-ketoglutarate，α-KG）。突变的IDH可与α-KG结合并将其还原为2-羟基戊二酸（2-hydroxyglutarate，2-HG），同位素标记证实2-HG来源于α-KG[3]。在生理条件下，由于内源性2-HG脱氢酶（该酶催化2-HG转化为α-KG）的作用，细胞内2-HG的积累受到限制，所以正常组织中2-HG含量极低[8]。然而，在IDH基因突变的肿瘤患者组织中均可以检测到2-HG浓度的升高。IDH基因突变产生2-HG的能力与其不同的突变位点有关。研究揭示，IDH2基因突变产生2-HG的能力与野生型IDH2等位基因的存在无关，IDH2 R172位点突变产生2-HG能力高于IDH2 R140位点突变[3]。而IDH1基因突变产生2-HG的能力与其突变位点是否存在野生型等位基因有关，杂合型IDH1 R132位点突变产生2-HG的能力较高，与IDH2 R172位点突变产生2-HG的能力相似。

2-HG对α-KG相关过程的功能有着深远的影响，尤其是双加氧酶。目前已经发现了60多种α-KG依赖性双加氧酶，在肿瘤细胞表观遗传调控中起着重要作用。其中2-HG似乎有2个主要靶点：组蛋白赖氨酸脱甲基酶（KDM）家族和5-甲基胞嘧啶羟化酶（TET）家族[9]。2-HG与α-KG的结构类似，如图1所示，通过竞争性抑制组蛋白去甲基化酶和甲基胞嘧啶羟化酶[10]，导致组蛋白赖氨酸甲基化和整体DNA超甲基化增加，抑制细胞正常分化过程，进而诱发肿瘤[11]。CHOW等[7]在Swarm大鼠软骨肉瘤模型中，诱导整体去甲基化导致软骨肉瘤在体外和活体内的进展。LUGOWSKA等[4]发现在小鼠间充质祖细胞模型中，IDH2基因突变表达引发广泛的DNA超甲基化、细胞分化受损和诱导细胞接触丧失，最终导致细胞作为异种移植物生长时形成未分化肉瘤[24]。这些研究表明，IDH基因突变通过调控细胞表观遗传促进肿瘤的发生，并提示针对表观遗传的抑制剂可能是IDH基因突变型软骨肉瘤的治疗新靶点。

2.2 IDH与缺氧诱导因子1α（hypoxia inducible factors-1α，HIF-1α）　HIF-1α在低氧条件下，可以调节肿瘤细胞的生物代谢过程，维持其生长和增殖。HIF-1α的蛋白酶体降解途径由脯氨酰羟化酶（prolylhydroxylases，PHD）的多泛素化介导。α-KG

A

B

注：A为α-酮戊二酸（α-KG）结构式，B为2-羟基戊二酸（2-HG）结构式。

图1 α-KG及2-HG结构式

Figure 1 α-KG and 2-HG structural formulas

可以调节PHD的活性，α-KG减少，PHD活性降低，会导致HIF-1α的上调，进而破坏细胞对缺氧的适应性，促进肿瘤的发生[12]。KOIVUNEN等[13]发现，2-HG积累会竞争性抑制PHD的活性，从而导致HIF-1α的积累。HU等[14]的研究显示，敲除突变的IDH基因后，肿瘤细胞中HIF-1α的几个靶基因下调，进一步导致HIF-1α水平降低。敲除突变的IDH基因可以减弱肿瘤组织中血管生成标志物的表达，并消除肿瘤细胞的血管生成能力。上述研究表明，IDH基因突变可通过诱导HIF-1α赋予肿瘤细胞血管生成和致瘤特性。

在软骨肉瘤中，IDH基因突变除了作用于双加氧酶和HIF-1α诱发肿瘤的发生外，还可作用于细胞凋亡和增殖的信号通路。有研究发现，2-HG通过对线粒体电子传递链中细胞色素C氧化酶（COX）直接抑制，导致促凋亡蛋白Bax和BAK激活，从而干扰谷氨酰胺的正常代谢，触发细胞凋亡[8, 15]。同时，有证据表明2-HG积累起到免疫抑制作用，在高浓度2-HG存在下，活化的CD_4^+和CD_8^+ T淋巴细胞的增殖能力降低，从而促进肿瘤发生[16]。

3 IDH基因突变与软骨肉瘤患者的预后

关于IDH基因突变与软骨肉瘤患者预后的关系，已发表的数据尚不明确。有研究[4-5]发现，相对于IDH未突变者，IDH基因突变的软骨肉瘤患者总生存期较短，5年生存率更低。VUONG等[5]研究发现，IDH基因突变率随着软骨肉瘤病理组织学分级的增加而显著增加，在去分化型软骨肉瘤中的突变率最高；且IDH基因突变在年龄较高、肿瘤直径较大、部位在四肢长骨（如股骨、肱骨、胫骨）和扁平骨（如骨盆、颅骨）患者中频发。AMER等[17]研究发现，去分化软骨肉瘤预后相对更差，中位生存时间约11个月。但也有研究发现IDH基因突变与软骨肉瘤患者的总生存期之间无相关性；值得注意的是，该研究还发现高级别软骨肉瘤患者中IDH基因突变与较长的无进展生存期相关，但患者的死亡风险显著增加[18]。因此，关于IDH基因突变与软骨肉瘤患者预后的关系尚需进一步研究确定。

4 IDH基因突变与软骨肉瘤的鉴别诊断

软骨肉瘤与成软骨细胞骨肉瘤的鉴别诊断是一个至关重要且具有挑战性的问题，二者临床治疗方案有显著差异。有研究表明，约25%的传统骨肉瘤可产生软骨细胞成分，在一个小的活检标本上区分这两种肿瘤是很困难的，而且具有主观性[19]。骨肉瘤患者发生转移的风险显著，其治疗主要是以化疗结合手术的综合治疗；而软骨肉瘤患者对化疗不敏感，通常仅需通过手术方法治疗。超过60%的软骨肉瘤中存在IDH基因突变，但在成软骨细胞骨肉瘤等间充质肿瘤中较为罕见。因此，检测IDH基因突变可以帮助鉴别软骨肉瘤与成软骨细胞骨肉瘤。

IDH基因突变在颅底软骨肉瘤与脊索瘤的鉴别诊断中也起着重要作用。IDH基因突变已被报道在60%的颅底软骨肉瘤中存在[20]，而在脊索瘤中较为罕见。因此，IDH基因高频突变是颅底软骨肉瘤与脊索瘤鉴别诊断的有用标志物。值得注意的是，VUONG等[5]对颅骨软骨肉瘤进行分析，发现IDH基因突变仅在颅底软骨肉瘤中检测到，在颅面软骨肉瘤中不存在。YOU等[21]对25个颌骨软骨肉瘤样本进行检测，均未发现IDH基因突变，提示在颅底软骨肉瘤的诊断上，IDH基因突变检测还具有重要的辅助诊断作用。

5 IDH基因突变与软骨肉瘤的治疗

软骨肉瘤组织血供差，对化疗和放疗相对不敏感，目前手术切除病灶是其主要且最佳的治疗方法。然而，部分患者手术后出现复发或转移，复发或转移后治疗方案有限，患者预后较差[22]。有文献报道，原发性软骨肉瘤初次手术切除后复发率在20%左右，约13%的复发病例组织学分级高于原发肿瘤，需要二次手术进行更大范围切除或者失去手术机会[23]。因此，临床上需要探索更有效的治疗方案，以改善软骨肉瘤患者的临床治疗。IDH基因在软骨肉瘤中高频突变，使软骨肉瘤的有效分子靶点和新候选药物不断被发现，有利于制订更有效的治疗方案。

5.1 IDH基因突变抑制剂 目前，IDH基因突变抑制剂已经研发出来。AGI-5198是特异性IDH1基因突变抑制剂，不仅能降低IDH1基因突变的软骨肉瘤患者组织中2-HG的水平[24]，同时也能够抑制肿瘤细胞的增殖和转移，并诱导肿瘤细胞凋亡[25]。DS-1001b是一种新型IDH1抑制剂，不仅能够降低基因突变肿瘤细胞的2-HG水平，同时还能够对组蛋白进行去甲基反应，进而抑制软骨肉瘤细胞的增殖[26]。目前，IDH基因突变抑制剂较多的用于急性髓系白血病（AML）的治疗，

而在实体瘤中IDH基因突变抑制剂目前仅处于临床试验阶段[7]。AG-120是一种IDH1抑制剂，在IDH基因突变的复发/难治性AML中的有效率高达42%，肿瘤完全消失的概率高达30%；AG-221是一种IDH2抑制剂，在复发/难治性AML患者中的缓解率高达56%[27]。这两种IDH基因突变抑制剂分别获得美国食品药品监督管理局（FDA）认证，用于治疗含IDH1和IDH2基因突变的AML。

5.2 抗癌药物 此外，抗癌药物的开发也将是软骨肉瘤治疗的一个新突破。大多数抗癌药物都是从药用植物中提取出来的，对所有类型的癌症都是低毒和高效的。SHAH[28]等从5 000多种药物化合物中筛选出Artocapetin和5-甲酰奎宁酸两种有效化合物，能够与IDH1和IDH2基因突变体建立稳定构象氢键的连接。这些化合物能有效的抑制与该肿瘤相关的IDH1和IDH2基因突变体，下调其表达的一些促进软骨细胞增殖和转移的基因和蛋白质，并有良好的药代动力学和细胞毒性特征。该研究结果正在动物实验和临床试验中验证，以便用于新型抗癌药物的研发。

5.3 其他 值得注意的是，针对表观遗传的抑制剂也是IDH基因突变型软骨肉瘤一个治疗靶点。VENNEKER等[29]发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂可抑制肿瘤细胞的活性。ROY等[30]发现DNA甲基化转移酶抑制剂可有效诱导细胞分化，抑制IDH基因突变细胞生长。此外，抑制抗凋亡基因是近年来抗肿瘤治疗的一种新思路，研究显示抗凋亡蛋白抑制剂可以削弱IDH基因突变肿瘤细胞增殖能力，促进其凋亡。

总之，IDH基因突变抑制剂联合其他针对表观遗传的抑制剂及其他抗凋亡蛋白抑制剂在IDH基因突变软骨肉瘤治疗中的作用值得进一步探索。

6 总结与展望

综上所述，代谢基因IDH突变与软骨肉瘤发生、发展的关系密切；在软骨肉瘤鉴别诊断中有重要作用；此外，IDH已经成为肿瘤一个很有前途的治疗靶点，IDH基因突变抑制剂及抗癌药物在软骨肉瘤治疗中也取得了良好的效果。目前，已有报道IDH基因突变抑制剂联合其他针对表观遗传的抑制剂治疗肿瘤的研究。因此，持续进一步研究IDH基因突变在软骨肉瘤发生、发展中的生物学作用，从分子机制出发，开发强效的基因突变抑制剂及抗癌药物，将有助于改善IDH基因突变型软骨肉瘤的临床治疗。相信不久之后软骨肉瘤会有新的治疗突破，患者可以不接受或者少接受手术来治疗肿瘤，同时，软骨肉瘤患者的预后也会大的提高。

作者贡献：赵静静负责文章的构思与设计、论文撰写；张志红和甄俊平负责论文修订、文章的质量控制及审校；甄俊平负责最终版本修订，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] YANG H，YE D，GUAN K L，et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis：mechanistic insights and clinical perspectives [J]. Clin Cancer Res，2012，18（20）：5562-5571. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-12-1773.

[2] PATHMANAPAN S，ILKAYEVA O，MARTIN J T，et al. Mutant IDH and non-mutant chondrosarcomas display distinct cellular metabolomes [J]. Cancer Metab，2021，9（1）：13. DOI：10.1186/s40170-021-00247-8.

[3] AMARY M F，BACSI K，MAGGIANI F，et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours [J]. J Pathol，2011，224（3）：334-343. DOI：10.1002/path.2913.

[4] LUGOWSKA I，TETERYCZ P，MIKULA M，et al. IDH1/2 mutations predict shorter survival in chondrosarcoma [J]. J Cancer，2018，9（6）：998-1005. DOI：10.7150/jca.22915.

[5] VUONG H G，NGO T N M，DUNN I F. Prognostic importance of IDH mutations in chondrosarcoma：an individual patient data meta-analysis [J]. Cancer Med，2021，10（13）：4415-4423. DOI：10.1002/cam4.4019.

[6] 王睿峰，郭卫. 软骨肿瘤异柠檬酸脱氢酶基因突变的研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志，2021，14（2）：155-160. DOI：10.3969/j.issn.2095-9958.2021.02.16.

[7] CHOW W A. Chondrosarcoma：biology，genetics，and epigenetics [J]. F1000Res，2018，7：F1000FacultyRev-F1000Faculty1826. DOI：10.12688/f1000research.15953.1.

[8] GUO J X，ZHANG R Y，YANG Z，et al. Biological roles and therapeutic applications of IDH2 mutations in human cancer [J]. Front Oncol，2021，11：644857. DOI：10.3389/fonc.2021.644857.

[9] YE D，XIONG Y，GUAN K L. The mechanisms of IDH mutations in tumorigenesis [J]. Cell Res，2012，22（7）：1102-1104. DOI：10.1038/cr.2012.51.

[10] EVANS B，GRINER E. Registered report：Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases [J]. Elife，2015，4：e07420. DOI：10.7554/eLife.07420.

[11] XU Y Q，LIU L W，NAKAMURA A，et al. Studies on the regulatory mechanism of isocitrate dehydrogenase 2 using acetylation mimics [J]. Sci Rep，2017，7（1）：9785. DOI：10.1038/s41598-017-10337-7.

[12] CHEN C B，ZHOU H，WEI F，et al. Increased levels of hypoxia-inducible factor-1α are associated with Bcl-xL expression，tumor apoptosis，and clinical outcome in chondrosarcoma [J]. J Orthop Res，2011，29（1）：143-151. DOI：10.1002/jor.21193.

[13] KOIVUNEN P，LEE S，DUNCAN C G，et al. Transformation by the（R）-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation [J]. Nature，2012，483（7390）：484-488. DOI：10.1038/nature10898.

[14] HU X Y，LI L Y，EID J E，et al. IDH1 mutation induces HIF-

1α and confers angiogenic properties in chondrosarcoma JJ012 cells［J］. Dis Markers，2022，2022：7729968. DOI：10.1155/2022/7729968.

［15］CHAN S M，THOMAS D，CORCES-ZIMMERMAN M R，et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia［J］. Nat Med，2015，21（2）：178-184. DOI：10.1038/nm.3788.

［16］ZHANG L J，SORENSEN M D，KRISTENSEN B W，et al. D-2-hydroxyglutarate is an intercellular mediator in IDH-mutant gliomas inhibiting complement and T cells［J］. Clin Cancer Res，2018，24（21）：5381-5391. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-17-3855.

［17］AMER K M，MUNN M，CONGIUSTA D，et al. Survival and prognosis of chondrosarcoma subtypes：seer database analysis［J］. J Orthop Res，2020，38（2）：311-319. DOI：10.1002/jor.24463.

［18］ZHU G G，NAFA K，AGARAM N，et al. Genomic profiling identifies association of IDH1/IDH2 mutation with longer relapse-free and metastasis-free survival in high-grade chondrosarcoma［J］. Clin Cancer Res，2020，26（2）：419-427. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-18-4212.

［19］KERR D A，LOPEZ H U，DESHPANDE V，et al. Molecular distinction of chondrosarcoma from chondroblastic osteosarcoma through IDH1/2 mutations［J］. Am J Surg Pathol，2013，37（6）：787-795. DOI：10.1097/PAS.0b013e31827ab703.

［20］BHARTI J N，ELHENCE P，BHASKAR S，et al. Chondrosarcoma skull base：a case report［J］. Curr Med Imaging，2023，19（11）：1346-1350. DOI：10.2174/1573405619666230207144546.

［21］YOU Z，ZHANG J，ZHANG H，et al. Status of IDH mutations in chondrosarcoma of the jaws［J］. Int J Oral Maxillofac Surg，2023，52（1）：26-31. DOI：10.1016/j.ijom.2022.03.003.

［22］JEONG W，KIM H J. Biomarkers of chondrosarcoma［J］. J Clin Pathol，2018，71（7）：579-583. DOI：10.1136/jclinpath-2018-205071.

［23］BJÖRNSSON J，MCLEOD R A，UNNI K K，et al. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles［J］. Cancer，1998，83（10）：2105-2119. DOI：10.1002/（sici）1097-0142（19981115）83:10<2105:aid-cncr9>3.0.co;2-u.

［24］SUIJKER J，OOSTING J，KOORNNEEF A，et al. Inhibition of mutant IDH1 decreases D-2-HG levels without affecting tumorigenic properties of chondrosarcoma cell lines［J］. Oncotarget，2015，6（14）：12505-12519. DOI：10.18632/oncotarget.3723.

［25］LI L Y，PAZ A C，WILKY B A，et al. Treatment with a small molecule mutant IDH1 inhibitor suppresses tumorigenic activity and decreases production of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in human chondrosarcoma cells［J］. PLoS One，2015，10（9）：e0133813. DOI：10.1371/journal.pone.0133813.

［26］NAKAGAWA M，NAKATANI F，MATSUNAGA H，et al. Selective inhibition of mutant IDH1 by DS-1001b ameliorates aberrant histone modifications and impairs tumor activity in chondrosarcoma［J］. Oncogene，2019，38（42）：6835-6849. DOI：10.1038/s41388-019-0929-9.

［27］Agios 制药白血病药物 AG-221 探索试验传来佳音［J］. 临床合理用药杂志，2015，8（2）：179.

［28］SHAH F H，KIM S J. Identification of medicinal compounds as potential inhibitors for mutated isocitrate dehydrogenases against chondrosarcoma［J］. Saudi J Biol Sci，2022，29（1）：161-167. DOI：10.1016/j.sjbs.2021.08.077.

［29］VENNEKER S，KRUISSELBRINK A B，BARANSKI Z，et al. Beyond the influence of IDH mutations：exploring epigenetic vulnerabilities in chondrosarcoma［J］. Cancers，2020，12（12）：3589. DOI：10.3390/cancers12123589.

［30］ROY D M，WALSH L A，CHAN T A. Driver mutations of cancer epigenomes［J］. Protein Cell，2014，5（4）：265-296. DOI：10.1007/s13238-014-0031-6.

（收稿日期：2023-05-22；修回日期：2023-07-01）

（本文编辑：康艳辉）